

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 篠 みどり

横浜市立大学大学院医学研究科 病態制御内科学 専攻

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	水嶋 春朔
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	寺内 康夫
副査	横浜市立大学大学院医学研究科准教授	藤澤 信

博士の学位論文審査結果の要旨

【学位論文名】

Changes in Hepcidin and Reticulocyte Hemoglobin Equivalent Levels in Response to Continuous Erythropoietin Receptor Activator Administration in Hemodialysis Patients: A Randomized Study

(維持透析患者の腎性貧血治療における持続型エリスロポエチン製剤使用時の鉄代謝動態の評価)

【学位審査日】 平成 27 年 1 月 28 日

【学位審査の発表内容】

腎性貧血は透析患者における最も重要な合併症であり予後規定因子である。腎性貧血の主たる治療である赤血球造血刺激因子製剤(ESA)への治療反応性は患者により異なり、ESA 低反応性患者の予後が不良であることが報告されている。ESA 低反応性の 2 大原因である鉄不足と炎症による鉄利用障害のどちらも鉄代謝と関連していることに着目し、鉄代謝動態把握と鉄投与法の工夫により ESA 反応性が改善できるのではないかと、いう研究仮説のもとに研究を進めた。

主論文である CERA 投与下における鉄代謝動態の研究では、長時間作用型 ESA(CERA)投与 1～2 週間後に造血が亢進し 4 週間かけて前値に戻るというサイクルと、1 週間後にヘプシジン低下に伴う鉄供給が CERA の造血刺激による鉄需要増加と比較し不足しているという相対的鉄欠乏が生じることを明らかにした。そして、参考論文の CERA 投与下における鉄投与タイミング研究では、主論文の知見に基づき CERA 投与後相対的鉄欠乏が生じる時期に鉄剤を補充すると新規産生 Hb 量が増加することを明らかにした。さらに、鉄投与タイミングの工夫によりフェリチン変動性が減少したことは鉄過剰の抑制に有効であることを示した。今後継続観察していくことで Hb 値上昇を検証したいと考えている。

【審査委員との質疑応答】

以上の研究内容の説明がなされた後、以下の質疑応答が行われた。

藤澤副査より、①鉄投与タイミング研究で 1 か月間の観察では Hb 値に有意差を認めなかったが観察継続することで CERA 投与 1 週間目鉄投与群の Hb 値が上昇すると考える根拠 ②内服薬やサプリメント内服についての患者背景の違い についての質問があった。これに対し、以下の回答がなされた。①網状赤血球 Hb つまり新規産生される Hb が上昇していることから、継続観察により Hb 値自体も上昇し有意差が認められるだろうと考えている。グループの次の研究として観察期間を延長し Hb 値に差が出るかを検証しようと考えている。②貧血に関連すると言われる RAS 阻害薬については有意差がないことを確認した。

寺内副査より以下の質問があった。①ヘプシジン調節のネガティブフィードバックはあるのか？②鉄代謝動態研究の観察期間中に死亡した CERA 投与群 1 例の死亡原因は介入と関連した有害事象であったのか？③相対的鉄欠乏を補うように鉄を投与するのが良いとの結果であったが、漫然と鉄を投与するのは良くないか？ それに対し、次のように回答があった。①貯蔵鉄が減少するとヘプシジンの上昇が抑制され、ESA 投与時に比べ ESA 非投与時にはヘプシジンは高値となることが報告されている。②死亡原因は敗血症であった。CERA へ切替 1 か月後に死亡しており CERA 投与が直接関連したとは考えにくかった。③鉄剤を透析毎に連続投与を続けるとフェリチン値の上昇・酸化ストレスマーカー上昇・動脈硬化の進行を認めることが報告されており、漫然と投与するのは良くないと考えている。また、フェリチンの変動が大きい症例の予後が不良であるという研究結果を得ている。

水嶋主査より以下の質問があった。①鉄投与タイミング研究でのフェリチン値の絶対値の推移はどの程度だったのか ②フェリチン 300ng/ml というのは多いのか ③鉄過剰による有害事象が生じたことはないか ④ESA 低反応性が予後不良と関連する原因は何か ⑤鉄代謝動態研究の CERA 投与群において Hb 増加が多い群と少ない群で患者背景や鉄代謝動態に差はあったか ⑥今後構築したいという関連施設のデータベースについて計画していることはあるか？ それに対し、次のような回答があった。①開始時フェリチンは 200-240ng/ml であり、3 週目投与群では鉄剤投与後 50ng/ml 程度上昇していたので 300ng/ml 近くになっていた。開始時フェリチン値は日本の腎性貧血ガイドラインにおける鉄投与開始基準 100ng/ml 未満より高いが、そうした患者群においても相対的鉄欠乏を補うように鉄投与を行うことで造血効率が上昇することを示せた。②透析患者においてフェリチン 300ng/ml 以上と ESA 反応性低下が関連するという結果が日本透析医学会の統計調査で明らかにされており、250ng/ml 以上では感染症罹患や死亡が多くなるというデータもあることから、現在の CKD ガイドでは 250ng/ml 以上に積極的に上昇させないことが記載されるようになってきている。③今回 1 か月のみの観察でありそれにより有害事象が生じたとは考えにくい、CERA 投与後 3 週目投与を継続して行うと鉄過剰となる可能性があり今後有害事象を観察する可能性もあると思う。④ESA 低反応性自体が予後不良を誘引するというよりは、ESA 反応性が低下するような出血性疾患・感染症・悪性腫瘍・動脈硬化性疾患などの病態が予後不良と関連していると考えている。⑤症例数が少ないこともあり患者背景や鉄代謝動態について Hb 増加量多少の比較で有意差を認めなかった。⑥透析クリニックでは頻回の採血データや基礎疾患データはあるが、喫煙歴を含めた生活習慣についても収集していきたい。

その他いくつかの質問がなされたが、いずれも適切に回答がなされた。

本研究は、維持血液透析患者の最も重要な合併症である腎性貧血の治療において、長時間作用型 ESA 投与後に相対的鉄欠乏が生じる時期や、その時期に鉄剤補充を行うことで造血効率が向上することを明らかにした有意義な研究である。博士（医学）の学位に値するものと判断された。